МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА **Варфарин Канон**

Регистрационный номер: ЛСР-006276/09

Торговое наименование: Варфарин Канон

Международное непатентованное наименование: варфарин

Лекарственная форма: таблетки.

Состав

1 таблетка содержит:

действующее вещество: варфарин натрия 2,50 мг;

вспомогательные вещества: кальция гидрофосфата дигидрат 65,50 мг, коповидон 6,00 мг, кремния диоксид коллоидный 1,00 мг, кроскармеллоза натрия 4,00 мг, магния стеарат 1,00 мг, целлюлоза микрокристаллическая 60,00 мг.

Описание

Таблетки круглые двояковыпуклые с крестообразной риской, почти белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

Фармакотерапевтическая группа: Антикоагулянтное средство непрямого действия.

Код АТХ: В01АА03.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Антикоагулянт непрямого действия. Подавляет в печени синтез витамин К-зависимых факторов свертывания крови (II, VII, IX и X) и белков С и S в печени. Оптимальное антикоагулянтное действие наблюдается на 3-5 день от начала применения и прекращается через 3-5 дней после приема последней дозы.

После прекращения приема варфарина восстановление активности витамин К-зависимых факторов свертывания крови происходит в течение 4-5 дней.

Варфарин не оказывает прямого влияния на сформировавшийся тромб и не устраняет ишемическое повреждение тканей.

Фармакокинетика

Варфарин представляет собой рацемическую смесь R- и S- энантиомеров. У человека S-энантиомер (левовращающий изомер) обладает в 2-5 раз более высокой антикоагулянтной активностью, чем R-энантиомер (правовращающий изомер), но в большинстве случаев имеет более быстрый клиренс.

Абсорбция

При приеме внутрь варфарин практически полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Максимальная концентрация обычно достигается в течение первых 4 часов после приема.

Распределение

Связывание с белками плазмы крови составляет 97-99%. Варфарин имеет относительно небольшой кажущийся объем распределения (около 0,14 л/кг). После быстрого внутривенного введения или приема внутрь водного раствора длительность фазы распределения составляет от 6 до 12 часов. Расчетные объемы распределения R-варфарина, S-варфарина и рацемата одинаковы. Варфарин распределяется в печени, легких, селезенке и почках, проникает через плаценту. Концентрации варфарина в плазме крови плода приближаются к таковым в крови матери. Варфарин в небольшом количестве проникает в грудное молоко.

Метаболизм

Варфарин натрия стереоселективно метаболизируется в печени микросомальными ферментами (изоферментами цитохрома Р450) с образованием неактивных гидроксилированных метаболитов (преобладающий путь метаболизма), а также редуктазами с образованием восстановленных метаболитов (варфариновых спиртов), обладающих минимальным антикоагулянтным действием. В метаболизме варфарина участвуют различные изоферменты цитохрома Р450, включая CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8, CYP1A2 и CYP3A4. CYP2C9, вероятно, является основным цитохромом Р450, определяющим антикоагулятную активность варфарина *in vivo*.

R-варфарин метаболизируется преимущественно изоферментами CYP1A2 и CYP3A4. S-энантиомер варфарина метаболизируется преимущественно изоферментом CYP2C9 с образованием 7-гидроксиварфарина. Пациенты с полиморфизмом фермента CYP2C9, включая аллели CYP2C9*2 и CYP2C9*3, могут иметь повышенную чувствительность к варфарину и повышенный риск развития кровотечений.

Выведение

Терминальный период полувыведения ($T_{½}$) варфарина после приема однократной дозы составляет примерно одну неделю. При этом эффективный $T_{½}$ варфарина составляет от 20 до 60 часов (в среднем ~ 40 часов). Клиренс R-варфарина обычно вдвое меньше, чем клиренс S-варфарина. Так как объемы распределения R- и S-варфарина одинаковы, $T_{½}$ R-варфарина больше, чем $T_{½}$ S-варфарина. Период полувыведения R-варфарина составляет от 37 до 89 часов; для S-варфарина $T_{½}$ составляет от 21 до 43 часов.

Варфарин выводится из организма с мочой в виде неактивных метаболитов, в меньшей степени – с желчью. Исследования с радиоактивной меткой показали, что до 92% от принятой внутрь дозы препарата обнаруживается в моче. Очень малое количество препарата выводится в неизмененном виде.

Особые группы пациентов

<u>Пожилой возраст</u>

Клиренс рацемического варфарина с увеличением возраста может оставаться неизменным или уменьшаться. Ограниченная информация позволяет предположить, что клиренс S-варфарина у пожилых пациентов не отличается от такового у молодых людей. Однако у пожилых пациентов возможно небольшое уменьшение клиренса R-варфарина по сравнению с молодыми пациентами. Таким образом, по мере увеличения возраста пациента для достижения терапевтического антикоагулянтного действия обычно требуется снижение дозы варфарина.

<u>Нарушение функции почек</u>

Считается, что почечный клиренс в незначительной степени влияет на антикоагулянтное действие варфарина.

<u>Нарушение функции печени</u>

При нарушении функции печени возможно усиление антикоагулянтного действия варфарина в связи с нарушением синтеза факторов свертывания крови и снижением метаболизма варфарина.

Показания к применению

- за 3 дня до операции, если МНО от 3,0 до 4,0;
- за 2 дня до операции, если МНО от 2,0 до 3,0.

Определить МНО вечером перед операцией и ввести 0,5-1,0 мг витамина К1 перорально или внутривенно, если МНО> 1,8.

Принять во внимание необходимость инфузии нефракционированного гепарина или профилактического введения низкомолекулярного гепарина в день операции.

Продолжить подкожное введение низкомолекулярного гепарина в течение 5-7 дней после операции с сопутствующим восстановленным приемом варфарина.

Продолжить прием варфарина с обычной поддерживающей дозы в тот же день вечером после небольших операций и в день, когда пациент начинает получать энтеральное питание после крупных операций.

Побочное действие

Побочные реакции упорядочены по системно-органному классу и согласуются с терминами предпочтительного употребления (в соответствии с Медицинским словарем для нормативно-правовой деятельности - MedDRA). Внутри категории системно-органного класса реакции распределены по частоте встречаемости согласно следующей схеме:

очень часто -	(>1/10);
часто -	(>1/100 до <1/10);
нечасто -	(>1/1000 до <1/100);
редко -	(>1/10 000 до <1/1000);
очень редко -	(<1/10 000).

<u>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</u>

Очень часто: кровоточивость (в различных органах).

Часто: повышенная чувствительность к варфарину после длительного применения.

<u>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</u>

Часто: рвота, тошнота, диарея.

Очень редко: мелена.

<u>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</u>

Редко: васкулит, некроз кожи, алопеция, кожная сыпь, крапивница, кожный зуд.

Частота неизвестна: кальцифилаксия.

<u>Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы</u>

Редко: синдром фиолетового пальца.

Очень редко: холестериновая эмболия.

<u>Нарушения со стороны иммунной системы</u>

Часто: гиперчувствительность.

<u>Нарушения со стороны печени</u>

Редко: повышение активности «печеночных» ферментов, желтуха.

Кровотечения

За год кровотечения наблюдаются примерно в 8% случаев среди пациентов, получающих варфарин. Из них 1,0% классифицируется как тяжелые (внутричерепные, ретроперитониальные), приводящие к госпитализации или переливанию крови, и 0,25% как фатальные. Наиболее частый фактор риска для возникновения внутричерепного кровоизлияния – нелеченная или неконтролируемая артериальная гипертензия. Вероятность кровотечения повышается, если МНО значительно выше целевого уровня. Если кровотечение началось при МНО, находящемся в пределах целевого уровня, значит, существуют другие сопутствующие условия, которые должны быть исследованы. Примерами подобного осложнения являются носовые кровотечения, кровохарканье, гематурия, кровотечение из десен, кровоподтеки на коже, вагинальное кровотечение, субконъюнктивальное кровотечение, кровотечение из прямой кишки и других отделов ЖКТ, внутричерепное кровотечение, продолжительное или обильное кровотечение после травм или операций. Можно ожидать развития кровотечений, в том числе тяжелых, в любом органе. У пациентов, получавших длительное лечение антикоагулянтами, сообщалось о развитии кровотечений, приводивших к смерти, госпитализации или к необходимости переливания крови. К независимым факторам риска значительного кровотечения во время применения варфарина относятся: пожилой возраст, высокий уровень антикоагуляции, инсульт в анамнезе, желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе, сопутствующие заболевания и фибрилляция предсердий.

У пациентов с полиморфизмом CYP2C9 (см. раздел «Фармакокинетика») может быть повышенный риск чрезмерно антикоагулянтного действия и эпизодов кровотечений. У таких пациентов следует тщательно мониторировать уровни гемоглобина и МНО.

Некрозы

Кумариновый некроз - редкое осложнение при лечении варфарином. Некроз обычно начинается с опухания и потемнения кожи нижних конечностей и ягодиц или (реже) в других местах. Позднее поражения становятся некротическими. В 90% случаев некроз развивается у женщин. Поражения наблюдаются с 3-го по 10 день приема препарата, и этиология предполагает недостаточность антитромбического протеина С или S. Врожденная недостаточность этих протеинов может быть причиной осложнений, поэтому прием варфарина должен начинаться одновременно с введением гепарина и малыми начальными дозами препарата. Если возникает осложнение, то прием варфарина прекращают и продолжают введение гепарина до заживления или рубцевания поражений.

Ладонно-подошвенный синдром

Очень редкое осложнение при терапии варфарином, его развитие характерно среди мужчин с атеросклеротическими заболеваниями. Как предполагают, варфарин вызывает геморрагии атероматозных бляшек, приводящие к микроэмболиям. Встречаются симметричные пурпурные поражения кожи пальцев и подошвы стоп, сопровождающиеся жгучими болями. После прекращения приема варфарина указанные симптомы постепенно исчезают.

Прочие

Реакции гиперчувствительности, проявляющиеся в виде кожной сыпи и характеризующиеся обратимым повышением активности «печеночных» ферментов, холестатическим гепатитом, васкулитом, приапизмом, обратимой алопецией и кальцификацией трахеи.

Независимыми факторами риска развития серьезных кровотечений при лечении варфарином являются: пожилой возраст, высокая интенсивность сопутствующей антикоагулянтной и антиагрегантной терапии, наличие в анамнезе инсультов и желудочно-кишечных кровотечений. Риск кровотечений увеличен у пациентов с полиморфизмом гена CYP2C9.

Передозировка

Показатель эффективности лечения находится на границе развития кровотечений, поэтому пациент может иметь незначительные кровотечения, например, микрогематурия, кровоточивость десен и т.п. В легких случаях достаточно снизить дозу препарата или прекратить лечение на короткий срок. При незначительных кровотечениях достаточно прекратить прием препарата до достижения МНО целевого уровня. В случае развития тяжелого кровотечения – введение витамина К (внутривенно) и активированного угля,

Нарушение функции почек

Считается, что почечный клиренс в незначительной степени влияет на антикоагулянтное действие варфарина.

Нарушение функции печени

При нарушении функции печени возможно усиление антикоагулянтного действия варфарина в связи с нарушением синтеза факторов свертывания крови и снижением метаболизма варфарина.

Показания к применению

- Лечение и профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболий (острый и рецидивирующий венозный тромбоз, тромбоэмболия легочной артерии).
- Вторичная профилактика инфаркта миокарда и профилактика тромбоэмболических осложнений после инфаркта миокарда.
- Профилактика тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий, поражениями сердечных клапанов или с протезированными клапанами сердца.
- Лечение и профилактика транзиторных ишемических атак и ишемического инсульта.
- Профилактика послеоперационных тромбозов.

Противопоказания

- Установленная или подозреваемая повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- Острое кровотечение;
- Беременность (первый и третий триместр);
- Тяжелые заболевания печени или почек;
- Острый ДВС-синдром;
- Дефицит белков С и S;
- Тромбоцитопения;
- Пациентам с высоким риском кровотечений, включая пациентов с геморрагическими расстройствами, варикозным расширением вен пищевода, аневризмой артерий, люмбальной пункцией, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, с тяжелыми ранами (включая операционные), бактериальным эндокардитом, злокачественной гипертензией, геморрагическим инсультом, внутричерепным кровоизлиянием.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Варфарин быстро проникает через плаценту, оказывает тератогенное действие на плод, приводя к развитию варфаринового синдрома у плода на 6-12 неделе беременности. Проявления данного синдрома: назальная гипоплазия (седловидная деформация носа и другие хрящевые изменения) и точечная хондродисплазия при рентгенологическом исследовании (особенно в позвоночнике и длинных трубчатых костях), короткие кисти и пальцы рук, атрофия зрительного нерва, катаракта, ведущая к полной или частичной слепоте, задержка умственного и физического развития и микроцефалия. Препарат может вызывать кровоточивость в конце беременности и во время родов. Прием препарата во время беременности может вызывать врожденные пороки развития и приводить к смерти плода. Препарат нельзя назначать в первом и третьем триместре. Применение варфарина не рекомендуется в оставшиеся сроки беременности, кроме случаев крайней необходимости.

Женщины репродуктивного возраста должны использовать метод эффективной контрацепции в период применения варфарина.

Период грудного вскармливания

Варфарин выводится с грудным молоком, но при приеме терапевтических доз варфарина не ожидается влияния на вскармливаемого ребенка. Варфарин может применяться в период грудного вскармливания.

Данные о влиянии варфарина на фертильность отсутствуют.

Способ применения и дозы

Внутрь, 1 раз в сутки в один прием, желательно в одно и то же время суток. Продолжительность лечения определяется врачом в соответствии с показаниями к применению.

Контроль во время лечения

Перед началом терапии определяют Международное нормализованное отношение (МНО). В дальнейшем лабораторный контроль проводят регулярно каждые 4-8 недель. Продолжительность лечения зависит от состояния больного. Лечение можно отменять сразу.

Пациенты, которые ранее не принимали варфарин

Начальная доза составляет 5 мг/сут (2 таблетки в день) в течение первых 4-х дней. На 5-ый день лечения определяется МНО и, в соответствии с этим показателем, назначается поддерживающая доза препарата.

Обычно поддерживающая доза препарата составляет 2,5-7,5 мг/день (1-3 таблетки в день).

Пациенты, которые ранее принимали варфарин

Рекомендуемая стартовая доза составляет двойную дозу известной поддерживающей дозы препарата и назначается в течение первых 2-х дней. Затем лечение продолжают с помощью известной поддерживающей дозы. На 5-й день лечения проводят контроль МНО и коррекцию дозы в соответствии с этим показателем. Рекомендуется поддерживать показатель МНО от 2 до 3 в случае профилактики и лечения венозного тромбоза, эмболии легочной артерии, фибрилляции предсердий, дилятационной кардиомиопатии, осложненных заболеваний клапанов сердца, протезирования клапанов сердца биопротезами. Более высокие показатели МНО от 2,5 до 3,5 рекомендуются при протезировании клапанов сердца механическими протезами и осложненном остром инфаркте миокарда.

Дети

Данные о применении варфарина у детей ограничены. Начальная доза обычно составляет 0,2 мг/кг в сутки при нормальной функции печени и 0,1 мг/кг в сутки при нарушении функции печени. Поддерживающая доза подбирается в соответствии с показателями МНО. Рекомендуемые уровни МНО такие же, как и у взрослых. Решение о назначении варфарина у детей должен принимать опытный специалист. Лечение должно проводиться под наблюдением опытного специалиста - педиатра. Дозы подбираются в соответствии с приведенной ниже таблицей:

I. День 1	Если базовое значение МНО от 1,0 до 1,3, то ударная доза составляет 0,2 мг/кг массы тела.
II. Дни со 2 по 4, если значение МНО: от 1 до 1,3 от 1,4 до 1,9 от 2,0 до 3,0 от 3,1 до 3,5 >3,5	Действия: Повторить ударную дозу; 50% от ударной дозы; 50% от ударной дозы; 25% от ударной дозы; Прекратить введение препарата до достижения МНО <3,5, затем возобновить лечение дозой, составляющей 50% от предыдущей дозы.
III. Поддержание, если значение МНО:	Действия (недельная доза):

Передозировка

Показатель эффективности лечения находится на границе развития кровотечений, поэтому пациент может иметь незначительные кровотечения, например, микрогематурия, кровоточивость десен и т.п. В легких случаях достаточно снизить дозу препарата или прекратить лечение на короткий срок. При незначительных кровотечениях достаточно прекратить прием препарата до достижения МНО целевого уровня. В случае развития тяжелого кровотечения – введение витамина К (внутривенно) и активированного угля, концентрата факторов свертывания или свежезамороженной плазмы.

Если пероральные антикоагулянты показаны к назначению в дальнейшем, необходимо избегать больших доз витамина К, т.к. резистентность к варфарину развивается в течение 2 недель.

Схемы лечения при передозировке

В случае незначительного кровотечения	
Значения МНО	**Рекомендации**
< 5,0	Пропустить следующую дозу варфарина и продолжать прием более низких доз при достижении терапевтического уровня МНО.
5,0-9,0	Пропустить 1-2 дозы варфарина и продолжать прием более низких доз при достижении терапевтического уровня МНО. или Пропустить 1 дозу варфарина и назначить витамин К в дозах 1-2,5 мг перорально.
> 9,0	Прекратить прием варфарина, назначить витамин К в дозах 3,0-5,0 мг перорально.
Показана отмена препарата	
Значения МНО	**Рекомендации**
5,0-9,0 - планируется операция	Прекратить прием варфарина и назначать витамин К в дозах 2-4 мг перорально (за 24 часа до планируемой операции).
> 20,0 или сильное кровотечение	Назначить витамин К в дозах 10 мг путем медленной внутривенной инфузии. Переливание концентратов факторов протромбинового комплекса или свежезамороженной плазмы, или цельной крови. При необходимости повторное введение витамина К каждые 12 часов.

После проведения лечения необходимо длительное наблюдение за пациентом, учитывая то, что период полувыведения варфарина составляет 20-60 часов.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Варфарин имеет узкий терапевтический диапазон (индекс). Одновременное применение варфарина с любыми лекарственными препаратами следует осуществлять с осторожностью. Не рекомендуется начинать или прекращать прием других лекарственных препаратов (включая препараты безрецептурного отпуска), а также изменять дозы принимаемых лекарственных препаратов без консультации с лечащим врачом.

При одновременном назначении других лекарственных препаратов необходимо принимать во внимание, что их применение может привести к изменению выраженности антикоагулянтного эффекта варфарина. Перед назначением любого лекарственного препарата следует внимательно изучить инструкцию по его применению на предмет рекомендаций по коррекции дозы варфарина и необходимости более тщательного мониторинга его антикоагулятной активности. Если в инструкции по применению лекарственного препарата информация о взаимодействии с варфарином отсутствует, следует учитывать возможность такого взаимодействия.

После назначения любого нового лекарственного средства следует осуществлять более тщательный мониторинг МНО, если есть хотя бы минимальное подозрение на возможность взаимодействия этого препарата с варфарином.

Фармакодинамические взаимодействия

Одновременное назначение лекарственных препаратов, применяемых для лечения или профилактики артериальных и венозных тромбозов, а также других лекарственных препаратов, влияющих на свертываемость крови, может усиливать фармакологическое действие варфарина и увеличивает риск кровотечений.

Пациентам, получающим варфарин, противопоказано применение фибринолитических препаратов (таких как стрептокиназа и алтеплаза).

В связи с повышенным риском развития тяжелых кровотечений следует избегать одновременного применения варфарина с клопидогрелом, прасугрелом, тиклопидином, нестероидными противовоспалительными препаратами (включая ацетилсалициловую кислоту и селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2)), сульфинпиразоном, прямыми ингибиторами тромбина (бивалирудин, дабигатран), дипиридамолом, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами, фондапаринуксом, ривароксабаном, апиксабаном, блокаторами гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов (эптифибатид, тирофибан, абциксимаб), простациклином, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) или норадреналина (СИОЗН), антибиотиками группы пенициллина (при их применении в высоких дозах), а также любыми другими лекарственными препаратами, снижающими свертываемость крови или снижающими агрегацию тромбоцитов. Если одновременное применение указанных препаратов является абсолютно необходимым, следует соблюдать особую осторожность и осуществлять тщательный контроль МНО.

Одновременное применение варфарина с ацетилсалициловой кислотой в низких дозах является допустимым, однако сопряжено с повышенным риском желудочно-кишечных кровотечений.

В начале лечения венозных тромбозов и тромбоэмболий варфарин может применяться совместно с нефракционированным гепарином до тех пор, пока не будут достигнуты целевые значения МНО.

Фармакокинетические взаимодействия

В метаболизме варфарина участвуют изоферменты цитохрома Р450 CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8, CYP2C18, CYP1A2 и CYP3A4. Более мощный (обеспечивающий 60% общего антикоагулянтного действия препарата) S-энантиомер варфарина метаболизируется изоферментом CYP2C9, в то время как R-энантиомер метаболизируется изоферментами CYP1A2 и CYP3A4. Равновесная концентрация варфарина при длительном приеме препарата определяется CYP2C9-опосредованными метаболизмом S-энантиомера.

Влияние других лекарственных средств на фармакокинетику варфарина

- Ингибиторы CYP2C9, CYP1A2 и/или CYP3A4 могут усиливать антикоагулянтный эффект варфарина (увеличивать МНО) посредством увеличения его экспозиции.
- Индукторы CYP2C9, CYP1A2 и/или CYP3A4 могут уменьшать антикоагулянтное действие варфарина (снижать МНО) путем уменьшения его экспозиции.

Лекарственные средства, влияние которых на изоферменты цитохрома Р450 неизвестно,

лыми ранами (включая операционные), бактериальным эндокардитом, злокачественной гипертензией, геморрагическим инсультом, внутричерепным кровоизлиянием.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Варфарин быстро проникает через плаценту, оказывает тератогенное действие на плод, приводя к развитию варфаринового синдрома у плода на 6-12 неделе беременности. Проявления данного синдрома: назальная гипоплазия (седловидная деформация носа и другие хрящевые изменения) и точечная хондродисплазия при рентгенологическом исследовании (особенно в позвоночнике и длинных трубчатых костях), короткие кисти и пальцы рук, атрофия зрительного нерва, катаракта, ведущая к полной или частичной слепоте, задержка умственного и физического развития и микроцефалия. Препарат может вызывать кровоточивость в конце беременности и во время родов. Прием препарата во время беременности может вызывать врожденные пороки развития и приводить к смерти плода. Препарат нельзя назначать в первом и третьем триместре. Применение варфарина не рекомендуется в оставшиеся сроки беременности, кроме случаев крайней необходимости.

Женщины репродуктивного возраста должны использовать метод эффективной контрацепции в период применения варфарина.

Период грудного вскармливания

Варфарин выводится с грудным молоком, но при приеме терапевтических доз варфарина не ожидается влияния на вскармливаемого ребенка. Варфарин может применяться в период грудного вскармливания.

Данные о влиянии варфарина на фертильность отсутствуют.

Способ применения и дозы

Внутрь, 1 раз в сутки в один прием, желательно в одно и то же время суток. Продолжительность лечения определяется врачом в соответствии с показаниями к применению.

Контроль во время лечения

Перед началом терапии определяют Международное нормализованное отношение (МНО). В дальнейшем лабораторный контроль проводят регулярно каждые 4-8 недель. Продолжительность лечения зависит от состояния больного. Лечение можно отменять сразу.

Пациенты, которые ранее не принимали варфарин

Начальная доза составляет 5 мг/сут (2 таблетки в день) в течение первых 4-х дней. На 5-ый день лечения определяется МНО и, в соответствии с этим показателем, назначается поддерживающая доза препарата.

Обычно поддерживающая доза препарата составляет 2,5-7,5 мг/день (1-3 таблетки в день).

Пациенты, которые ранее принимали варфарин

Рекомендуемая стартовая доза составляет двойную дозу известной поддерживающей дозы препарата и назначается в течение первых 2-х дней. Затем лечение продолжают с помощью известной поддерживающей дозы. На 5-й день лечения проводят контроль МНО и коррекцию дозы в соответствии с этим показателем. Рекомендуется поддерживать показатель МНО от 2 до 3 в случае профилактики и лечения венозного тромбоза, эмболии легочной артерии, фибрилляции предсердий, дилятационной кардиомиопатии, осложненных заболеваний клапанов сердца, протезирования клапанов сердца биопротезами. Более высокие показатели МНО от 2,5 до 3,5 рекомендуются при протезировании клапанов сердца механическими протезами и осложненном остром инфаркте миокарда.

Дети

Данные о применении варфарина у детей ограничены. Начальная доза обычно составляет 0,2 мг/кг в сутки при нормальной функции печени и 0,1 мг/кг в сутки при нарушении функции печени. Поддерживающая доза подбирается в соответствии с показателями МНО. Рекомендуемые уровни МНО такие же, как и у взрослых. Решение о назначении варфарина у детей должен принимать опытный специалист. Лечение должно проводиться под наблюдением опытного специалиста - педиатра. Дозы подбираются в соответствии с приведенной ниже таблицей:

I. День 1	Если базовое значение МНО от 1,0 до 1,3, то ударная доза составляет 0,2 мг/кг массы тела.
II. Дни со 2 по 4, если значение МНО: от 1 до 1,3 от 1,4 до 1,9 от 2,0 до 3,0 от 3,1 до 3,5 >3,5	Действия: Повторить ударную дозу; 50% от ударной дозы; 50% от ударной дозы; 25% от ударной дозы; Прекратить введение препарата до достижения МНО <3,5, затем возобновить лечение дозой, составляющей 50% от предыдущей дозы.
III. Поддержание, если значение МНО: От 1 до 1,3 От 1,4 до 1,9 от 2,0 до 3,0 от 3,1 до 3,5 > 3,5	Действия (недельная доза): Повысить дозу на 20%; Повысить дозу на 10%; Без изменений; Снизить дозу на 10%; Прекратить введение препарата до достижения МНО <3,5, затем возобновить лечение дозой на 20% меньшей, чем предыдущая.

Пожилые люди

Не существует специальных рекомендаций по приему варфарина у пожилых людей.

Однако пожилые пациенты должны находится под тщательным наблюдением, т.к. они имеют более высокий риск развития побочных эффектов.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Нарушение функций печени увеличивает чувствительность к варфарину, поскольку печень продуцирует факторы свертывания крови, а также метаболизирует варфарин. У этой группы пациентов необходимо тщательное мониторирование показателей МНО.

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с нарушением почечной функции требуется снизить дозу варфарина и проводить тщательный мониторинг (см. раздел «Особые указания»).

Плановые (элективные) хирургические вмешательства

Пре-, пери- и постоперационная антикоагулянтная терапия проводится как указано ниже (если необходима срочная отмена перорального антикоагулянтного эффекта (см. раздел «Передозировка»)).

Определить МНО за неделю до назначенной операции.

Прекратить прием варфарина за 1-5 дней до операции. В случае высокого риска тромбоза пациенту для профилактики подкожно вводят низкомолекулярный гепарин. Длительность паузы в приеме варфарина зависит от МНО. Прием варфарина прекращают:

- за 5 дней до операции, если МНО> 4,0;

> 20,0 или сильное кровотечение	Назначить витамин К в дозах 10 мг путем медленной внутривенной инфузии. Переливание концентратов факторов протромбинового комплекса или свежезамороженной плазмы, или цельной крови. При необходимости повторное введение витамина К каждые 12 часов.

После проведения лечения необходимо длительное наблюдение за пациентом, учитывая то, что период полувыведения варфарина составляет 20-60 часов.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Варфарин имеет узкий терапевтический диапазон (индекс). Одновременное применение варфарина с любыми лекарственными препаратами следует осуществлять с осторожностью. Не рекомендуется начинать или прекращать прием других лекарственных препаратов (включая препараты безрецептурного отпуска), а также изменять дозы принимаемых лекарственных препаратов без консультации с лечащим врачом.

При одновременном назначении других лекарственных препаратов необходимо принимать во внимание, что их применение может привести к изменению выраженности антикоагулянтного эффекта варфарина. Перед назначением любого лекарственного препарата следует внимательно изучить инструкцию по его применению на предмет рекомендаций по коррекции дозы варфарина и необходимости более тщательного мониторинга его антикоагулятной активности. Если в инструкции по применению лекарственного препарата информация о взаимодействии с варфарином отсутствует, следует учитывать возможность такого взаимодействия.

После назначения любого нового лекарственного средства следует осуществлять более тщательный мониторинг МНО, если есть хотя бы минимальное подозрение на возможность взаимодействия этого препарата с варфарином.

Фармакодинамические взаимодействия

Одновременное назначение лекарственных препаратов, применяемых для лечения или профилактики артериальных и венозных тромбозов, а также других лекарственных препаратов, влияющих на свертываемость крови, может усиливать фармакологическое действие варфарина и увеличивает риск кровотечений.

Пациентам, получающим варфарин, противопоказано применение фибринолитических препаратов (таких как стрептокиназа и алтеплаза).

В связи с повышенным риском развития тяжелых кровотечений следует избегать одновременного применения варфарина с клопидогрелом, прасугрелом, тиклопидином, нестероидными противовоспалительными препаратами (включая ацетилсалициловую кислоту и селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2)), сульфинпиразоном, прямыми ингибиторами тромбина (бивалирудин, дабигатран), дипиридамолом, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами, фондапаринуксом, ривароксабаном, апиксабаном, блокаторами гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов (эптифибатид, тирофибан, абциксимаб), простациклином, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) или норадреналина (СИОЗН), антибиотиками группы пенициллина (при их применении в высоких дозах), а также любыми другими лекарственными препаратами, снижающими свертываемость крови или снижающими агрегацию тромбоцитов. Если одновременное применение указанных препаратов является абсолютно необходимым, следует соблюдать особую осторожность и осуществлять тщательный контроль МНО.

Одновременное применение варфарина с ацетилсалициловой кислотой в низких дозах является допустимым, однако сопряжено с повышенным риском желудочно-кишечных кровотечений.

В начале лечения венозных тромбозов и тромбоэмболий варфарин может применяться совместно с нефракционированным гепарином до тех пор, пока не будут достигнуты целевые значения МНО.

Фармакокинетические взаимодействия

В метаболизме варфарина участвуют изоферменты цитохрома P450 CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8, CYP2C18, CYP1A2 и CYP3A4. Более мощный (обеспечивающий 60% общего антикоагулянтного действия препарата) S-энантиомер варфарина метаболизируется изоферментом CYP2C9, в то время как R-энантиомер метаболизируется изоферментами CYP1A2 и CYP3A4. Равновесная концентрация варфарина при длительном приеме препарата определяется CYP2C9-опосредованными метаболизмом S-энантиомера.

Влияние других лекарственных средств на фармакокинетику варфарина

- Ингибиторы CYP2C9, CYP1A2 и/или CYP3A4 могут усиливать антикоагулянтный эффект варфарина (увеличивать МНО) посредством увеличения его экспозиции.
- Индукторы CYP2C9, CYP1A2 и/или CYP3A4 могут уменьшать антикоагулянтное действие варфарина (снижать МНО) путем уменьшения его экспозиции.

Лекарственные средства, влияние которых на изоферменты цитохрома P450 неизвестно, следует с осторожностью применять одновременно с варфарином. При назначении и отмене этих препаратов пациентам, полчающим варфарин, целесообразен более частый контроль МНО.

Влияние варфарина на фармакокинетику других лекарственных средств

Варфарин может усиливать действие пероральных гипогликемических средств – производных сульфонилмочевины (хлорпропамид, толбутамид) и противосудорожных препаратов (фенитоин, фенобарбитал) посредством замедления их метаболизма или выведения из организма и увеличения их экспозиции.

Ниже представлена дополнительная информация о взаимодействиях варфарина с отдельными лекарственными средствами и пищевыми продуктами. Данный перечень является неполным и не охватывает все возможные лекарственные взаимодействия варфарина.

Вещества, снижающие эффект варфарина

Название	**Возможный механизм**
Сердечно-сосудистые лекарственные средства	
Колестирамин	Снижение всасывания варфарина и влияние на энтерогепатическую рециркуляцию. Может снижать антикоагулянтный эффект варфарина вследствие уменьшения его абсорбции.
Бозентан	Индукция преобразования варфарина в CYP2C9/CYP3A4 в печени.
Желудочно-кишечные лекарственные средства	
Апрепитант	Индукция преобразования варфарина в CYP2C9.

Месалазин	Возможность снижения антикоагулянтного эффекта варфарина.
Сукральфат	Вероятность уменьшения абсорбции варфарина.
Дерматологические препараты	
Гризеофульфин	Снижение антикоагулянтного эффекта кумаринов.
Ретиноиды	Возможность снижения активности варфарина.
Противоинфекционные средства	
Диклоксациллин	Усиление метаболизма варфарина.
Рифампицин	Усиление метаболизма варфарина. Необходимо избегать совместного применения данных препаратов.
Противовирусные средства (*невирапин, ритонавир*)	Усиление метаболизма варфарина, опосредованного CYP2C9.
Нафциллин	Снижение антикоагулянтного эффекта варфарина.
Средства от мышечных, суставных и костных болей	
Феназон	Индукция метаболизма энзимов, снижение концентрации варфарина в плазме. Может потребоваться увеличение дозировки варфарина.
Рофекоксиб	Механизм взаимодействия неизвестен.
Средства, воздействующие на центральную нервную систему	
Барбитураты (например, *фенобарбитал*)	Усиление метаболизма варфарина.
Противоэпилептические средства (*карбамазепин, вальпроевая кислота, примидон*)	Усиление метаболизма варфарина.
Антидепрессанты (*тразодон, миансерин*)	В четырех случаях клинического использования было установлено, что взаимодействие тразодона и варфарина вызывало снижение протромбинового времени и МНО, но механизм данного взаимодействия неизвестен. Механизм взаимодействия варфарина и миансерина также неизвестен.
Глутетимид	Снижение антикоагулянтного эффекта варфарина вследствие усиления его метаболизма.
Хлордиазепоксид	Снижение антикоагулянтного эффекта варфарина.
Цитостатики	
Аминоглютетимид	Усиление метаболизма варфарина.
Азатиоприн	Снижение всасывания варфарина и повышение метаболизма варфарина.
Меркаптопурин	Снижение антикоагулянтного эффекта варфарина.
Митотан	Возможно снижение антикоагулянтного эффекта варфарина.
Иммунодепрессанты	
Циклоспорин	Варфарин повышает уровень циклоспорина или усиливает его эффект, оказывая влияние на метаболизм циклоспорина.
Диуретики	
Спиронолактон, хлорталидон	Приём диуретиков в случае выраженного гиповолемического действия может привести к увеличению концентрации факторов свёртываемости, что уменьшает действие антикоагулянтов.
Средства народной медицины	
Зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*)	Усиливает метаболизм варфарина, осуществляемый CYP P450-3A4 и -1A2 (метаболизм R-варфарина), а также осуществляемый CYP P450-2C9 (метаболизм S-варфарина). Влияние индукции ферментов может сохраняться в течение 2 недель после окончания применения зверобоя продырявленного. В том случае, если пациент принимает препараты зверобоя продырявленного, следует измерить МНО и прекратить прием. Мониторирование МНО должно быть тщательным, т.к. его уровень может повыситься при отмене зверобоя продырявленного. После этого можно назначать варфарин.
Женьшень (*Panax ginseng*)	Вероятна индукция преобразования варфарина в печени. Необходимо избегать совместного применения данных препаратов.
Пищевые продукты	
Пищевые продукты, содержащие витамин К. Больше всего витамина К содержится в зеленых овощах (например, зелень амаранта, кочанная капуста, авокадо, брокколи, брюссельская капуста, масло канола, лист шайо, лук, кориандр (кинза), огуречная кожура, цикорий, плоды киви, салат-латук, мята, зеленая горчица, оливковое масло, петрушка, горох, фисташки, красные морские водоросли, весенний лук, соевые бобы, листья чая (но не чай-напиток), зелень репы, кресс-салат, шпинат), поэтому при лечении варфарином следует с осторожностью принимать в пищу данные продукты.	Ослабляют действие варфарина.
Витамины	
Фенилбутазон	Снижение метаболизма варфарина, вытеснение варфарина из сайтов связывания с белками. Данную комбинацию следует избегать.
Наркотические анальгетики (*декстропропоксифен*)	Усиление антикоагулянтного эффекта варфарина.
Препараты, воздействующие на центральную нервную систему	
Противоэпилептические средства (*фосфенитоин, фенитоин*)	Вытеснение варфарина из сайтов связывания с белками, повышение метаболизма варфарина.
Трамадол	Конкуренция за метаболизм, опосредованный цитохромом P450 3A4.
Антидепрессанты: селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) (*флуоксетин, флувоксамин, пароксетин, сертралин*)	Ограничение метаболизма варфарина. Полагают, что СИОЗС ограничивают изофермент цитохрома P450 2C9 (CYP2C9). Он является ферментом, который метаболизирует наиболее сильнодействующий изомер S-варфарин. Кроме того, и СИОЗС, и варфарин прочно связываются с альбумином. При наличии обоих увеличивается возможность вытеснения одного из соединений из альбумина.
Хлоралгидрат	Механизм взаимодействия неизвестен.
Цитостатики	
Фторурацил	Снижение синтеза ферментов цитохрома P450 2C9, метаболизирующих варфарин.
Капецитабин	Снижение изоферментов CYP2C9.
Иматиниб	Конкурентное подавление изофермента CYP3A4 и подавление метаболизма варфарина, опосредованного CYP2C9 и CYP2D6.
Ифосфамид	Подавление CYP3A4.
Тамоксифен	Тамоксифен, ингибитор CYP2C9, может повышать концентрацию варфарина в сыворотке вследствие снижения его метаболизма.
Метотрексат	Усиление эффекта варфарина вследствие снижения синтеза проагулянтных факторов в печени.
Тегафур	Усиление антикоагулянтного эффекта варфарина.
Трастузумаб	Усиление антикоагулянтного эффекта варфарина.
Флутамид	Усиление антикоагулянтного эффекта варфарина.
Циклофосфамид	Вероятность изменения антикоагулятного эффекта варфарина, т.к. циклофосфамид является противоопухолевым средством.
Цитотоксические препараты	
Этопозид	Возможно усиление антикоагулянтного эффекта кумаринов.
Иммуномодуляторы	
Альфа- и бета-интерферон	Увеличение антикоагулянтного эффекта и повышение концентрации варфарина в сыворотке вызывает необходимость снижения дозировки варфарина.
Препараты для лечения зависимости	
Дисульфирам	Снижение метаболизма варфарина.
Диуретики	
Метолазон	Усиление антикоагулянтного эффекта варфарина.
Тиениловая кислота	Усиление антикоагулянтного эффекта варфарина.
Препараты для лечения бронхиальной астмы	
Зафирлукаст	Повышение уровня или усиление эффекта зафирлукаста на фоне приема варфарина вследствие изменения метаболизма зафирлукаста.
Сахаропонижающие средства	
Троглитазон	Снижение уровня или ослабление эффекта варфарина вследствие изменения метаболизма варфарина.
Вакцины	
Противогриппозная вакцина	Возможность усиления антикоагулянтного эффекта варфарина.
Противомалярийные средства	
Прогуанил	Возможность усиления антикоагулянтного эффекта варфарина по данным отдельных сообщений.
Пищевые продукты	
Клюква	Клюква снижает метаболизм варфарина, опосредованный CYP2C9.
Тонизирующие напитки, содержащие хинин	Употребление большого количества тонизирующих напитков, содержащих хинин, может повлечь за собой необходимость снижения дозировки варфарина. Данное взаимодействие может быть объяснено снижением синтеза в печени проагулянтных факторов хинином.
Гинкго (*Ginkgo biloba*), чеснок (*Allium sativum*), дягиль лекарственный (*Angelica sinensis*), папайя (*Carica papaya*), шалфей (*Salvia*	Потенцирование антикоагулянтного/ антитромбоцитарного эффекта может увеличить риск кровотечений

	быть тщательным, т.к. его уровень может повыситься при отмене зверобоя продырявленного. После этого можно назначать варфарин.
Женьшень (*Panax ginseng*)	Вероятна индукция преобразования варфарина в печени. Необходимо избегать совместного применения данных препаратов.
Пищевые продукты	
Пищевые продукты, содержащие витамин К. Больше всего витамина К содержится в зеленых овощах (например, зелень амаранта, кочанная капуста, авокадо, брокколи, брюссельская капуста, масло канола, лист шайо, лук, кориандр (кинза), огуречная кожура, цикорий, плоды киви, салат-латук, мята, зеленая горчица, оливковое масло, петрушка, горох, фисташки, красные морские водоросли, весенний лук, соевые бобы, листья чая (но не чай-напиток), зелень репы, кресс-салат, шпинат), поэтому при лечении варфарином следует с осторожностью принимать в пищу данные продукты.	Ослабляют действие варфарина.
Витамины	
Витамин С	Снижение антикоагулянтного эффекта варфарина.
Витамин К	Варфарин блокирует синтез витамин К-зависимых факторов свертывания.

Вещества, усиливающие эффект варфарина

Название	Возможный механизм
Препараты, влияющие на кровь и органы кроветворения	
Абциксимаб, Тирофибан, Эптифибатид, Клопидогрел, Гепарин	Дополнительное воздействие на систему свертывания крови.
Желудочно-кишечные лекарственные средства	
Циметидин	Выраженное ингибирующее действие на систему цитохрома Р450 (циметидин можно заменить ранитидином или фамотидином), приводящее к снижению метаболизма варфарина.
Глибенкламид	Усиление антикоагулянтного эффекта варфарина.
Омепразол	Усиление антикоагулянтного эффекта варфарина.
Препараты, воздействующие на сердечно-сосудистую систему	
Амиодарон	Снижение метаболизма варфарина после одной недели совместного приема. Данный эффект может сохраняться в течение одного-трех месяцев после отмены амиодарона.
Этакриновая кислота	Может усиливать эффект варфарина вследствие вытеснения варфарина из белковых связей.
Гиполипидемические средства (*флувастатин, симвастатин, розувастатин, гемфиброзил, безафибрат, клофибрат, ловастатин, фенофибрат*)	Конкуренция за метаболизм, опосредованный цитохромами Р450 2С9 и 3А4.
Пропафенон	Снижение метаболизма варфарина.
Хинидин	Снижение синтеза факторов свертывания крови.
Диазоксид	Может замещать варфарин, билирубин или другую высокосвязанную с белком субстанцию из белковых связей.
Дигоксин	Усиление антикоагулянтного эффекта.
Пропранолол	Усиление антикоагулянтного эффекта.
Тиклопидин	Увеличение риска кровотечения. Необходимо мониторировать уровень МНО.
Дипиридамол	Повышение уровня варфарина или дипиридамола вследствие потенцирования эффектов. Повышение риска кровотечений (геморрагий).
Дерматологические средства	
Миконазол (в том числе в форме геля для полости рта)	Снижение собственного клиренса варфарина и повышение свободной фракции варфарина в плазме; снижение метаболизма варфарина, опосредованного цитохромами Р450.
Мочеполовая система и половые гормоны	
Стероидные гормоны - анаболические и/или андрогенные (*даназол, тестостерон*)	Снижение метаболизма варфарина и/или прямое действие на системы коагуляции и фибринолиза.
Гормоны для системного применения	
Средства, действующие на щитовидную железу	Усиление метаболизма витамин К-зависимых факторов свертывания.
Глюкагон	Усиление антикоагулянтного эффекта варфарина.
Противоподагрические средства	
Аллопуринол	Усиление антикоагулянтного эффекта варфарина.
Сульфинпиразон	Усиление антикоагулянтного эффекта вследствие снижения его метаболизма и ослабления связей с белками.
Противоинфекционные средства	
Пенициллины в больших дозах (*клоксациллин, амоксициллин*)	Возможность повышения вероятности кровотечения, включая кровотечения из десен, носа, появление нетипичных кровоподтеков или темный стул.
	ма варфарина.
Вакцины	
Противогриппозная вакцина	Возможность усиления антикоагулянтного эффекта варфарина.
Противомалярийные средства	
Прогуанил	Возможность усиления антикоагулянтного эффекта варфарина по данным отдельных сообщений.
Пищевые продукты	
Клюква	Клюква снижает метаболизм варфарина, опосредованный CYP2C9.
Тонизирующие напитки, содержащие хинин	Употребление большого количества тонизирующих напитков, содержащих хинин, может повлечь за собой необходимость снижения дозировки варфарина. Данное взаимодействие может быть объяснено снижением синтеза в печени проагулянтных факторов хинином.
Гинкго (*Ginkgo biloba*), чеснок (*Allium sativum*), дягиль лекарственный (*Angelica sinensis*), папайя (*Carica papaya*), шалфей (*Salvia miltiorrhiza*)	Потенцирование антикоагулянтного/ антитромбоцитарного эффекта может увеличить риск кровотечений.

Вещества, снижающие или усиливающие эффект варфарина

Название	Возможный механизм
Препараты, воздействующие на сердечно-сосудистую систему	
Дизопирамид	Может ослабить или усилить антикоагулянтный эффекта варфарина.
Биологически активные добавки	
Коэнзим-Q10	Коэнзим-Q10 может усиливать или подавлять эффект варфарина из-за однородной химической структуры между коэнзимом-Q10 и витамином К.
Прочие вещества	
Алкоголь (этанол)	Ингибирование или индукция метаболизма варфарина.

В случае сочетанного применения варфарина с указанными выше препаратами необходимо проводить контроль (МНО) в начале и в конце лечения, и, по возможности, через 2-3 недели от начала терапии.

Особые указания

Обязательным условием терапии варфарином является строгое соблюдение пациентом приема назначенной дозы препарата.

Пациенты, страдающие алкоголизмом, а также пациенты с деменцией могут быть неспособны соблюдать предписанный режим приема варфарина.

Такие состояния, как лихорадка, гипертиреоз, декомпенсированная сердечная недостаточность, алкоголизм с сопутствующими поражениями печени могут усиливать действие варфарина. При гипотиреозе эффект варфарина может быть снижен. В случае почечной недостаточности или нефротического синдрома повышается уровень свободной фракции варфарина в плазме крови, которая в зависимости от сопутствующих заболеваний может приводить как к усилению, так и к снижению эффекта. В случае умеренной печеночной недостаточности эффект варфарина усиливается.

Во всех вышеперечисленных состояниях должно проводиться тщательное мониторирование уровня МНО.

Пациентам, получающим варфарин, в качестве обезболивающих препаратов рекомендуется назначать парацетамол, трамадол или опиаты.

Пациенты с мутацией гена, кодирующего фермент CYP2C9, имеют более длительный период полувыведения варфарина. Этим пациентам требуются более низкие дозы препарата, т.к. при приеме обычных терапевтических доз повышается риск кровотечений. В случае необходимости наступления быстрого антитромбического эффекта, рекомендуется начинать лечение с введения гепарина; затем в течение 5-7 дней следует проводить комбинированную терапию гепарином и варфарином до тех пор, пока целевой уровень МНО не будет сохраняться в течение 2 дней (см. раздел «Способ применения и дозы»).

У пациентов с недостаточностью протеина С существует риск возникновения некроза кожи в начале терапии варфарином. Такая терапия должна начинаться без ударной дозы варфарина даже при применении гепарина. Пациенты с недостаточностью протеина S также могут подвергаться данному риску, и в данных обстоятельствах рекомендуется более медленное начало терапии варфарином.

В случае индивидуальной резистентности к варфарину (встречается весьма редко) для достижения терапевтического эффекта необходимо от 5 до 20 ударных доз варфарина. Если прием варфарина у таких пациентов неэффективен, следует установить и другие возможные причины, как то: одновременный прием варфарина с другими лекарственными средствами (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»), неадекватный пищевой рацион, лабораторные ошибки.

Лечение пациентов пожилого возраста должно проводиться с особыми предосторожностями, т.к. синтез факторов свертывания и печеночный метаболизм у таких пациентов снижается, вследствие чего может наступить чрезмерный эффект от действия варфарина.

Рекомендуется соблюдать осторожность у пациентов с нарушением почечной функции, вследствие чего должен чаще мониторироваться уровень МНО у пациентов с риском гиперкоагуляции, например, при тяжелой артериальной гипертензии или заболеваниях почек (см. раздел «Способ применения и дозы»).

У пациентов, проходящих лечение варфарином, были зарегистрированы случаи редкого синдрома кальцификации сосудов, сопровождающегося некрозом кожи и характеризующегося высокой частотой случаев смертельного исхода. Данное заболевание развивается преимущественно у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на диализе, или у пациентов с известными факторами риска, такими как дефицит протеинов С или S, гиперфосфатемия, гиперкальциемия или гипоальбуминемия. Сообщалось о редких случаях кальцифилаксии у пациентов, получавших варфарин, в том числе у пациентов без почечных заболеваний. Кальцифилаксия требует симптоматического лечения, и в случае подтвержденной кальцифилаксии, при наличии альтернативных антикоагулянтов, в каждом конкретном случае следует индивидуально рассмотреть возможность прекращения лечения варфарином.

Препараты, воздействующие на сердечно-сосудистую систему	
Амиодарон	Снижение метаболизма варфарина после одной недели совместного приема. Данный эффект может сохраняться в течение одного-трех месяцев после отмены амиодарона.
Этакриновая кислота	Может усиливать эффект варфарина вследствие вытеснения варфарина из белковых связей.
Гиполипидемические средства (*флувастатин, симвастатин, розувастатин, гемфиброзил, безафибрат, клофибрат, ловастатин, фенофибрат*)	Конкуренция за метаболизм, опосредованный цитохромами Р450 2С9 и 3А4.
Пропафенон	Снижение метаболизма варфарина.
Хинидин	Снижение синтеза факторов свертывания крови.
Диазоксид	Может замещать варфарин, билирубин или другую высокосвязанную с белком субстанцию из белковых связей.
Дигоксин	Усиление антикоагулянтного эффекта.
Пропранолол	Усиление антикоагулянтного эффекта.
Тиклопидин	Увеличение риска кровотечения. Необходимо мониторировать уровень МНО.
Дипиридамол	Повышение уровня варфарина или дипиридамола вследствие потенцирования эффектов. Повышение риска кровотечений (геморрагий).
Дерматологические средства	
Миконазол (в том числе в форме геля для полости рта)	Снижение собственного клиренса варфарина и повышение свободной фракции варфарина в плазме; снижение метаболизма варфарина, опосредованного цитохромами Р450.
Мочеполовая система и половые гормоны	
Стероидные гормоны - анаболические и/или андрогенные (*даназол, тестостерон*)	Снижение метаболизма варфарина и/или прямое действие на системы коагуляции и фибринолиза.
Гормоны для системного применения	
Средства, действующие на щитовидную железу	Усиление метаболизма витамин К-зависимых факторов свертывания.
Глюкагон	Усиление антикоагулянтного эффекта варфарина.
Противоподагрические средства	
Аллопуринол	Усиление антикоагулянтного эффекта варфарина.
Сульфинпиразон	Усиление антикоагулянтного эффекта вследствие снижения его метаболизма и ослабления связей с белками.
Противоинфекционные средства	
Пенициллины в больших дозах (*клоксациллин, амоксициллин*)	Возможность повышения вероятности кровотечения, включая кровотечения из десен, носа, появление нетипичных кровоподтеков или темный стул.
Тетрациклины	Возможность усиления антикоагулянтного эффекта варфарина.
Сульфаниламиды (*сульфаметизол, сульфафуразол, сульфафеназол*)	Возможность усиления антикоагулянтного эффекта варфарина.
Хинолоны (*ципрофлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, грепафлоксацин, налидиксовая кислота*)	Снижение метаболизма варфарина.
Макролиды (*азитромицин, кларитромицин, эритромицин, рокситромицин*)	Снижение метаболизма варфарина.
Противогрибковые средства (*флуконазол, итраконазол, кетоконазол, метронидазол*)	Снижение метаболизма варфарина.
Хлорамфеникол	Снижение метаболизма варфарина, выраженное ингибирующее действие на систему цитохрома Р450.
Цефалоспорины (*цефамандол, цефалексин, цефменоксим, цефметазол, цефоперазон, цефуроксим*)	Усиление эффекта варфарина вследствие подавления синтеза витамин К-зависимых факторов свертывания крови и других механизмов.
Сульфаметоксазол-триметоприм	Снижение метаболизма варфарина и вытеснение варфарина из сайтов связывания с белками.
Антигельминтные средства	
Левамизол	Усиление антикоагулянтного эффекта варфарина.
Противокашлевые средства центрального действия	
Кодеин	Комбинация кодеина и парацетамола усиливает активность варфарина.
Средства от мышечных, суставных и костных болей	
Ацетилсалициловая кислота	Вытеснение варфарина из альбуминов плазмы, ограничение метаболизма варфарина.
НПВС - *азапропазон, индометацин, оксифенбутазон, пироксикам, сулиндак, толметин, фепразон, целекоксиб* и др.	Конкуренция за метаболизм, осуществляемый ферментами цитохрома Р450 2С9.
Лефлуномид	Ограничение метаболизма варфарина, опосредованного CYP2C9.
Парацетамол (*ацетаминофен*) (особенно после 1-2 недель постоянного приема)	Ограничение метаболизма варфарина или влияние на образование факторов свертывания (данный эффект не проявляется при приеме менее 2 г парацетамола в день).

Обязательным условием терапии варфарином является строгое соблюдение пациентом приема назначенной дозы препарата.

Пациенты, страдающие алкоголизмом, а также пациенты с деменцией могут быть неспособны соблюдать предписанный режим приема варфарина.

Такие состояния, как лихорадка, гипертиреоз, декомпенсированная сердечная недостаточность, алкоголизм с сопутствующими поражениями печени могут усиливать действие варфарина. При гипотиреозе эффект варфарина может быть снижен. В случае почечной недостаточности или нефротического синдрома повышается уровень свободной фракции варфарина в плазме крови, которая в зависимости от сопутствующих заболеваний может приводить как к усилению, так и к снижению эффекта. В случае умеренной печеночной недостаточности эффект варфарина усиливается.

Во всех вышеперечисленных состояниях должно проводиться тщательное мониторирование уровня МНО.

Пациентам, получающим варфарин, в качестве обезболивающих препаратов рекомендуется назначать парацетамол, трамадол или опиаты.

Пациенты с мутацией гена, кодирующего фермент CYP2C9, имеют более длительный период полувыведения варфарина. Этим пациентам требуются более низкие дозы препарата, т.к. при приеме обычных терапевтических доз повышается риск кровотечений. В случае необходимости наступления быстрого антитромбического эффекта, рекомендуется начинать лечение с введения гепарина; затем в течение 5-7 дней следует проводить комбинированную терапию гепарином и варфарином до тех пор, пока целевой уровень МНО не будет сохраняться в течение 2 дней (см. раздел «Способ применения и дозы»).

У пациентов с недостаточностью протеина С существует риск возникновения некроза кожи в начале терапии варфарином. Такая терапия должна начинаться без ударной дозы варфарина даже при применении гепарина. Пациенты с недостаточностью протеина S также могут подвергаться данному риску, и в данных обстоятельствах рекомендуется более медленное начало терапии варфарином.

В случае индивидуальной резистентности к варфарину (встречается весьма редко) для достижения терапевтического эффекта необходимо от 5 до 20 ударных доз варфарина. Если прием варфарина у таких пациентов неэффективен, следует установить и другие возможные причины, как то: одновременный прием варфарина с другими лекарственными средствами (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»), неадекватный пищевой рацион, лабораторные ошибки.

Лечение пациентов пожилого возраста должно проводиться с особыми предосторожностями, т.к. синтез факторов свертывания и печеночный метаболизм у таких пациентов снижается, вследствие чего может наступить чрезмерный эффект от действия варфарина.

Рекомендуется соблюдать осторожность у пациентов с нарушением почечной функции, вследствие чего должен чаще мониторироваться уровень МНО у пациентов с риском гиперкоагуляции, например, при тяжелой артериальной гипертензии или заболеваниях почек (см. раздел «Способ применения и дозы»).

У пациентов, проходящих лечение варфарином, были зарегистрированы случаи редкого синдрома кальцификации сосудов, сопровождающегося некрозом кожи и характеризующегося высокой частотой случаев смертельного исхода. Данное заболевание развивается преимущественно у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на диализе, или у пациентов с известными факторами риска, такими как дефицит протеинов С или S, гиперфосфатемия, гиперкальциемия или гипоальбуминемия. Сообщалось о редких случаях кальцифилаксии у пациентов, получавших варфарин, в том числе у пациентов без почечных заболеваний. Кальцифилаксия требует симптоматического лечения, и в случае подтвержденной кальцифилаксии, при наличии альтернативных антикоагулянтов, в каждом конкретном случае следует индивидуально рассмотреть возможность прекращения лечения варфарином.

Форма выпуска

Таблетки 2,5 мг.

По 10 или 20 таблеток в контурную ячейковую упаковку из плёнки поливинилхлоридной или плёнки ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 50 или 100 таблеток в банку полимерную для лекарственных средств из полиэтилена высокой плотности/полиэтилена низкого давления/полиэтилентерефталата с крышкой натягиваемой или навинчиваемой из полиэтилена/полипропилена. Допустимо использование крышек, обеспечивающих защиту от детей и/или контроль первого вскрытия, допустимо для контроля первого вскрытия использовать термоусадочную плёнку из поливинилхлорида.

По 5, 10 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток или по 5 контурных ячейковых упаковок по 20 таблеток, или по 1 банке полимерной для лекарственных средств вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С во вторичной упаковке (пачке картонной).

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия.
141100, Московская область, г. Щелково, ул. Заречная, д. 105.
Тел.: (495) 797-99-54, факс: (495) 797-96-63.

Информация об организациях, в которые могут быть направлены претензии по качеству лекарственного препарата

ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия.
141100, Московская область, г. Щелково, ул. Заречная, д. 105.
Тел.: (495) 797-99-54, факс: (495) 797-96-63.
Электронный адрес: safety@canonpharma.ru

Получить дополнительные данные о препарате, сообщить о нежелательных лекарственных реакциях можно по телефону: 8 (800) 700-59-99 (бесплатная линия 24 часа) или на сайте www.canonpharma.ru в разделе «Политика в области качества» - «Безопасность препаратов».

Производитель

ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия.
141100, Московская область, г. Щелково, ул. Заречная, д. 105.
Тел.: (495)797-99-54, факс: (495) 797-96-63.
www.canonpharma.ru